

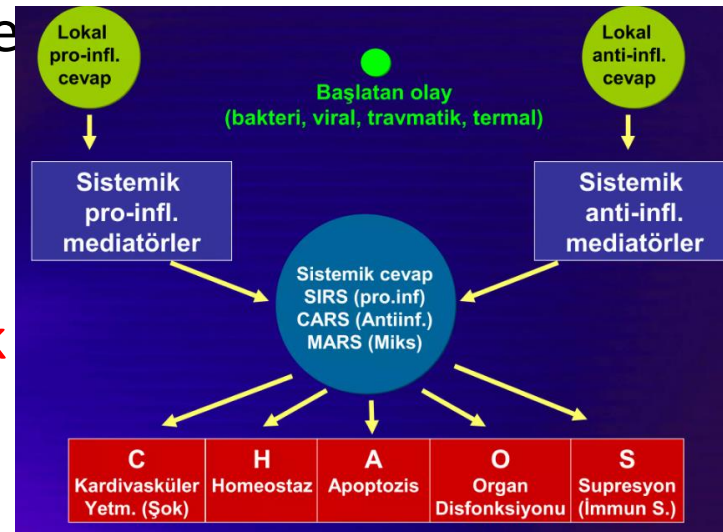
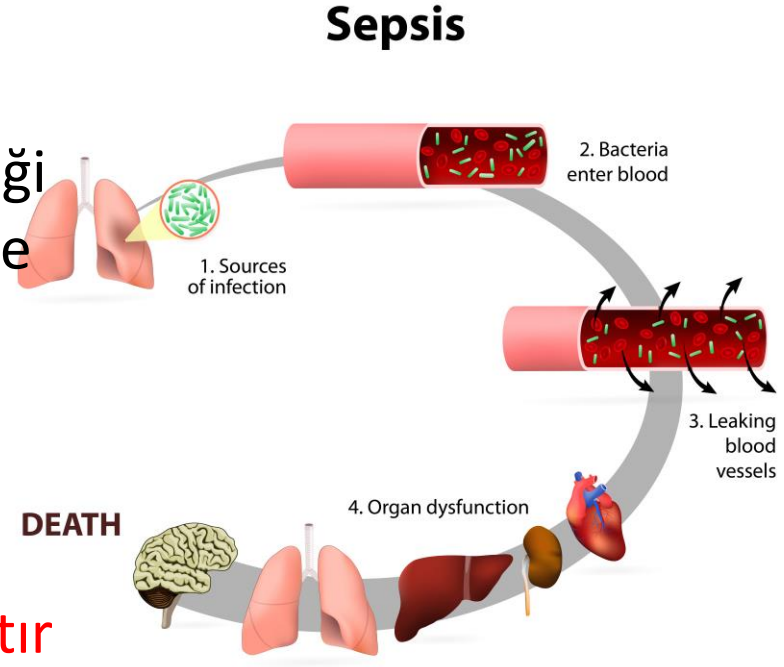
Sepsiste Genetiğin Rolü

Prof. Dr. Nedime Serakıncı

KKTC Cumhurbaşkanlığı Sağlık Danışmanı

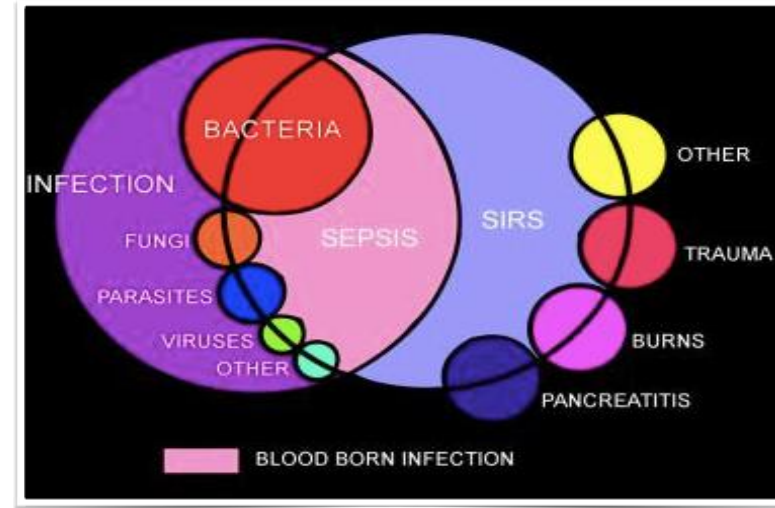
Sepsis.....

- **Enfeksiyona karşı** karşı fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal olarak verdiği anormal inflamatuvar **düzensiz yanıt** ile ifade edilen **çoklu sistem bozukluğu**
- **Enfeksiyon başlatıcı** neden olmakla birlikte **mortalitenin ana nedeni yetersiz, düzensiz ve kontrolsüz yanıt**tır
- inflamatuvar ve pıhtılaşma yanıtı hızlı ve yaygındır, düzensiz bir yanıtı neden olur
- **Çok güçlü veya çok zayıf olan bağışıklık sistemleri**, patojen istilasına etkili bir şekilde **yanıt veremez**



Sepsis patofizyoloji

- **KontROLSÜZ, ABARTILI BAĞIŞIKLIK TEPKİSİ**
- Endotel hasarı, hücre aracı aktivasyonu, pıhtılaşma sistemi homeostazının bozulması
- Vazodilatasyon ve kılcal geçirgenlik
- **Sistemik inflamatuvar yanıt**
- Son- organ hasarı, ölüm
- **GENETİĞİN ROLÜ?**



Genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)

Sepsis ve enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi - yaklaşık
%10 Genetik bileşen

Evlad edinilen yetişkinlerin biyolojik ebeveynlerinden biri enfeksiyondan öldü ise o erişkinin **enfeksiyon** ilişkili ölüm riski **↑ ~ beş kat** ---- Kardiyovasküler hastalık veya kanserden daha **yüksek** kalıtım

Pnömonili veya şiddetli sepsis hastalarda GWAS 712 ortak gen

İnterlökinler, geniş bağışıklık ve pıhtılaşma proteinleri genleri, reseptörler ve fibrinojen (%10)

FER hücre-hücre yapışmasını düzenler, BFR aracılığıyla hücre yüzeyinden hücre iskeletine sinyal gönderme

DRD1 adenilat siklaz ve vasküler tonusa aracılık etme

IGF-1 (AKT'nin güçlü apoptoz inhibitörü)

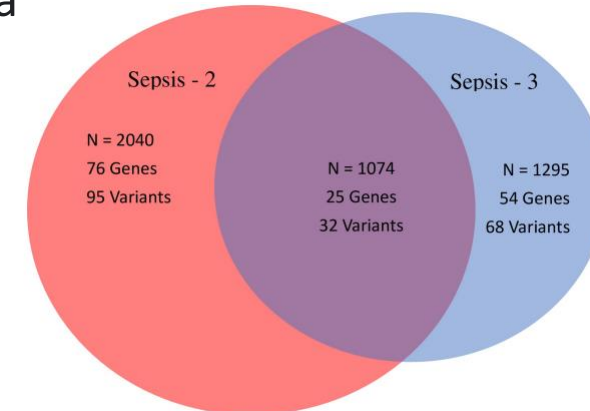
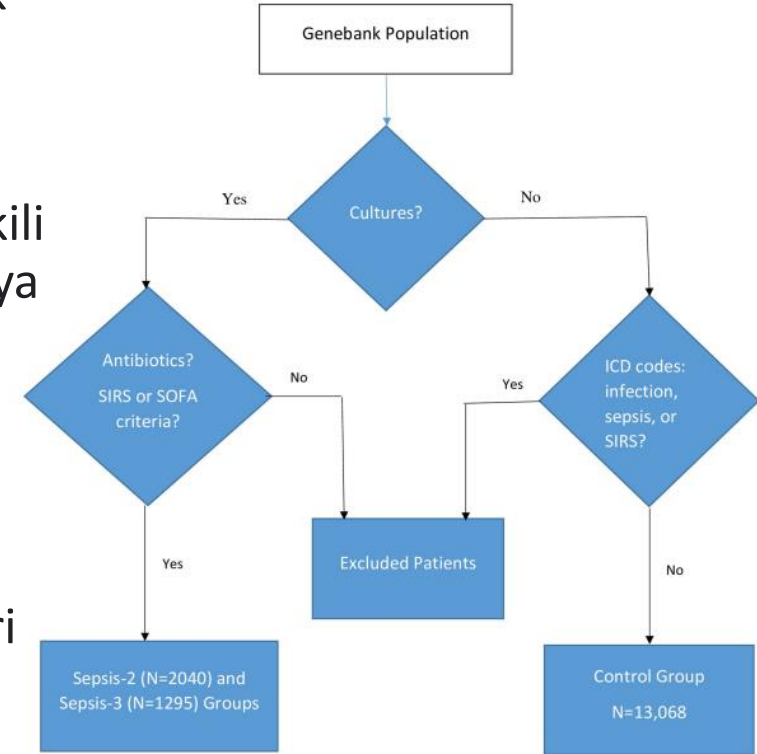
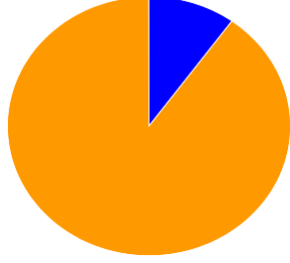


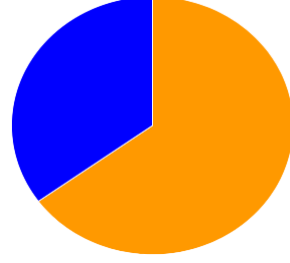
Fig 2. Venn Diagram showing the number of patients with sepsis by Sepsis-2 (N = 2040) or Sepsis-3 (N = 1295) criteria or both (N = 1074) and the

Genler ve Hastalıklar



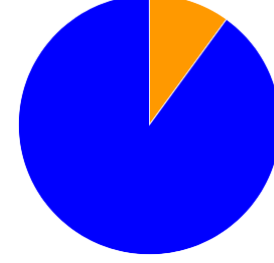
Monogenik Hastalıklar

- Huntington Hastalığı
- Spinoserebellar Ataksi
- Spastik Parapleji
- Tüberöz Skleroz



Kompleks Hastalıklar

- Alzheimer Hastalığı
- Kardiovascular Hastalık
- Otizm
- Parkinson Hastalığı



Çevresel Hastalıklar

- Influenza
- Hepatit
- Kızamık

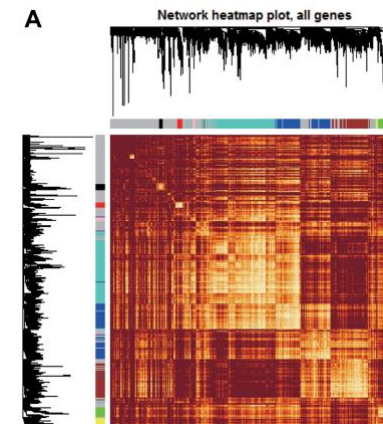
 - Environment

 - Genes

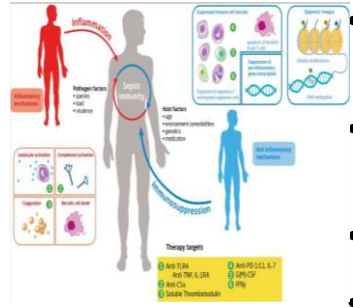
Genler ve sepsis ile ilişkili genetik varyantlar

- 712 ortak gen çalışmasına sepsis gelişmesi sırasında progresif disregülasyon gösteriyor
- **Sepsis hasta ve kontrol** gruplarının karşılaştırıldığı
- 18 normal kontrol, 52 Sepsis, 106 septik şok ile yapılan çalışma **9 ortak gen**
- Genetik varyantların çoğu küçük etkiye sahip olmasına karşın **kümülatif** olarak, **poligenik risk skorları** iyi bir **AYIRICILIĞA** sahiptir.

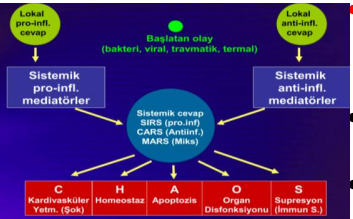
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265052>



Genetik varyantlar

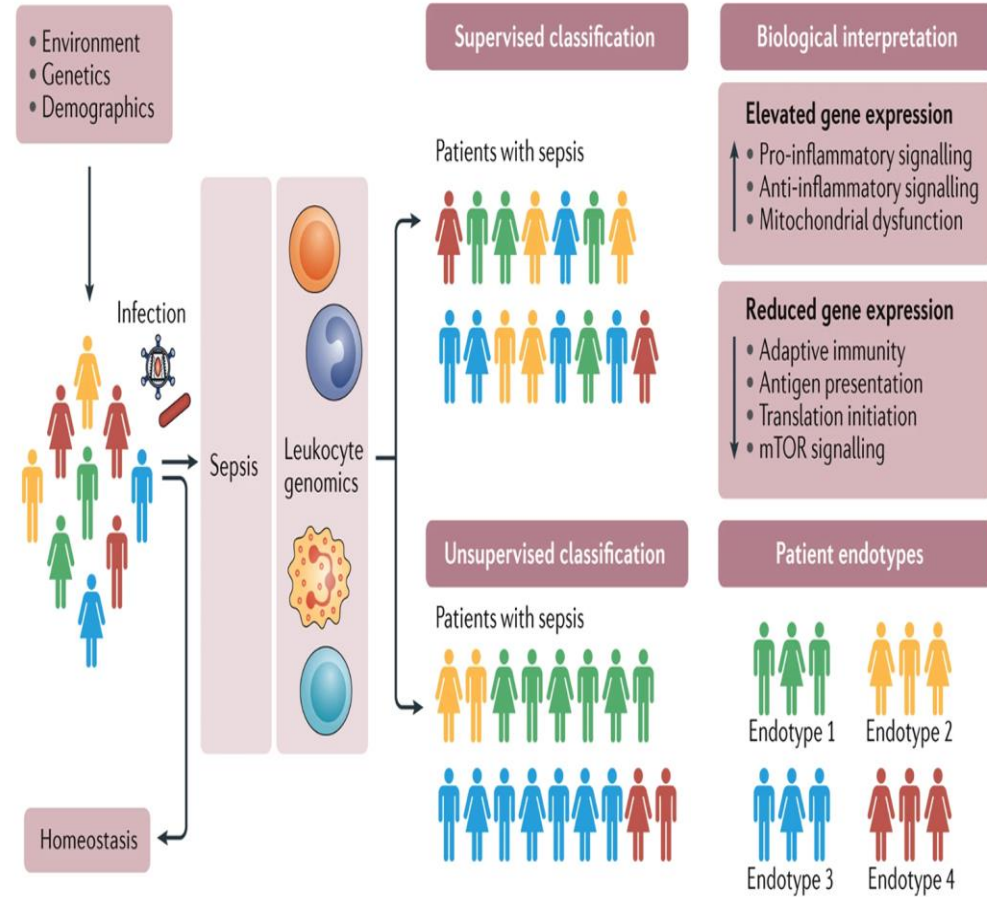


- Lorenz ve arkadaşlarının TLR-2 C-terminal bölgesindeki Arg753Gln polimorfizmi gram pozitif bakteri komponentlerine yanıtını azalttığı ve heterojenite saptanan hastalarda Staphylococcus aureus enfeksiyonuyla
- Ben-Ali ve arkadaşları, çalışmalarında Tunus popülasyonunda Arg677Trp polimorfizminin tüberkülozlu hastalarda anlamlı derecede yüksekliğini
- Oğuz ve arkadaşları tarafından Türk popülasyonunda Arg753Gln polimorfizminin tüberküloz gelişim riskinde artışı
- Arg677Trp polimorfizminin in vitro Mycobacterium leprae ve Mycobacterium tuberculosis aracılı NF- κ B aktivasyon ve üretimini inhibe
- TLR-2'nin intrasellüler domaininde saptanan Arg677Trp polimorfizmi ile lepromatöz lepra yatkınlığı
- **TLR-4 TLR-4'te en sık gözlenen iki mutasyon, ekstrasellüler domaini etkileyen 4. ekzonda 299. aa'te aspartik asitin glisin ile yer değiştirmesi (Asp299Gly) ve 399. aa'te treoninin yerine izolösinin geçmesi (Thr399Ile)**
- Arbour ve arkadaşları TLR-4'teki ortak mutasyonların insanlarda LPS cevabındaki farklılıklarla ilişkisini gösteren **ilk genetik kanıtı** sağlamış ve gen sekans değişikliklerinin konağın çevresel strese yanıt verme eteneğini değiştirme **mortalite yüksek** saptanmıştır
- **Asp299Gly/Thr399Ile polimorfizmi taşıyanlar ile SNP taşımayanlar karşılaştırıldığında LPS injeksiyonuna cevap olarak inflamasyon belirteçleri IL-6, IL8 ve C-reaktif protein (CRP) plazma düzeyi anlamlı derecede düşük**
- **gram negatif bakteri** enfeksiyonlarında **septik şok insidansı ile Asp299Gly ve Thr399Ile SNP'leri arasında ilişki**
- Agnese ve arkadaşları tarafından sistemik inflamatuvar sendromu olan yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmada TLR-4 mutasyonu olan vakalarda gram negatif enfeksiyon insidansı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur
- Ayrıca bir başka çalışmada **TLR-4 SNP (896 A>G) varyantını taşıyan gebe kadınlarda Gardnerella vaginalis ve anaerob gram negatif basillerin vajinal kolonizasyonu on kat** fazla saptanmıştır
- Barber ve arkadaşlarının yanık hastalarında **Asp299Gly polimorfizmi olanların ağır sepsis geliştirme riskinin 1,8 kat** daha yüksek
- Genetik polimorfizmlerin inflamatuvar medyatörlerin kan seviyesini ve etkilerini güçlü bir şekilde etkileyebileceği kişiye özel tedavilerin genetik polimorfizmlere dayanarak geliştirilebilmesi olanağını düşündürmektedir



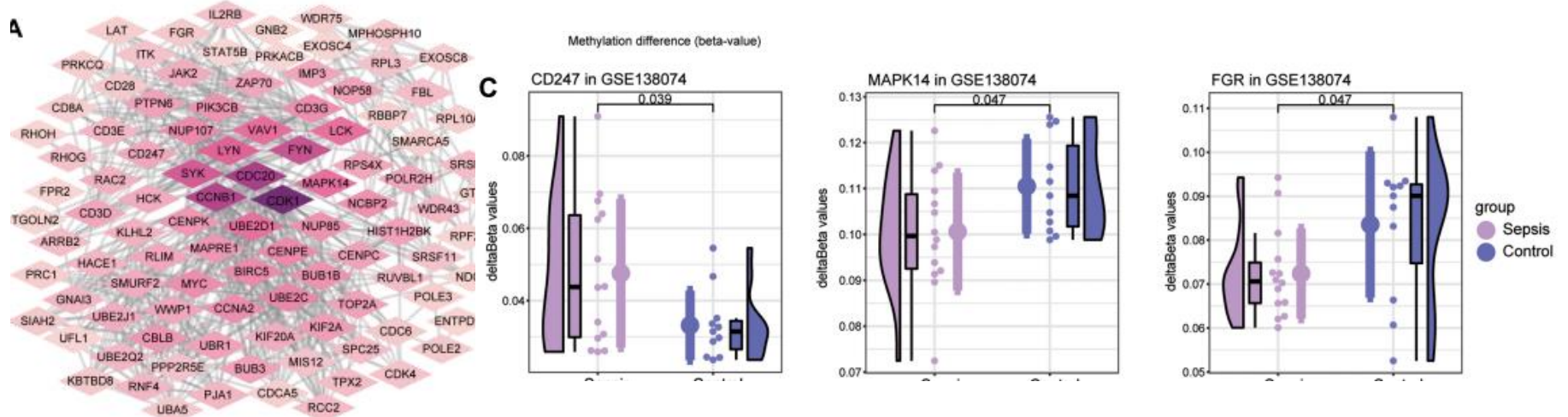
Genetik Faktörler

- Sepsisli hastalar, kan lökosit transkriptomlarında belirgin değişiklikler gösterir (RNA transkriptlerinin %70-80'i).
- **Proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve mitokondri** disfonksiyonu ile ilişkisi genlerin ekspresyonunun sepsiste genellikle **arttığı**,
- Translasyonda **görev alan genler, mTOR sinyal yolağı genleri, adaptif bağışıklık (esas olarak T hücreleri) ve antijen sunumunda işlevleri olan genlerin ekspresyonunun ise azaldığı** gösterilmiştir.
- Sepsis transkriptomik yanıtı değişikliklerinin %80'den fazlası, altta yatan enfeksiyonun kaynağından ve/veya **nedensel patojeninden** bağımsızdır.



Immuno genetik faktörler

- Sepsis ile ilişkili Genler Gelişim sırasında gen ekspresyonundaki değişikliği belirlemek için sepsisten septik şoka kadar olan gelişim süreci,
- **MAPK14, FGR, RHOG ekspresyonu**, kontrolden sepsise ve ardından septik şoka kademeli olarak up regüle edilirken
- **LAT, PRKACB, UBE2Q2, ITK, IL2RB ve CD247 ekspresyonu** kademeli olarak **down** regüle edildi
- **Epigenetik; metilasyon işaretleri**: diferansiyel olarak sepsis örnekleri arasında metillenmiş pozisyonlar (Toplam 1313 metilasyon işareti tespit edildi **MAPK14, FGR** kontrollere göre düşük



Özellikle MAPK14, FGR, and CD247 gen ekspresyon değişiklikleri metilasyon ile ilişkilendirildi.

MAP14, proliferasyon, farklılaşma, transkripsiyon düzenlemesi ve geliştirme gibi çok çeşitli hücrel süreçlerde çeşitli çevresel stresler ve proinflamatuvar sitokinlerince aktive edilir

FGR, proliferasyon, farklılaşma, transkripsiyon regülasyonu ve fagositik kap oluşumu ve ADORA2B aracılı antiinflamatuvar sitokin üretimi için aktin dinamiklerinin gelişimi gibi çok çeşitli hücrel süreçlerde yer alır.

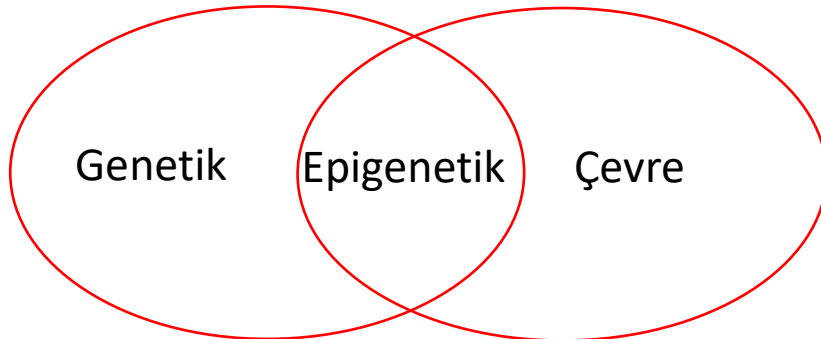
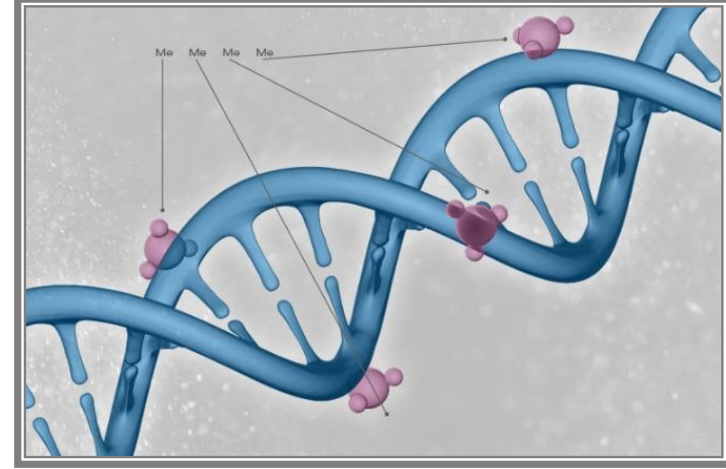
CD247 Fagositik kap oluşumu ve ADORA2B aracılı antiinflamatuvar sitokin üretimi için aktin dinamiklerinin düzenlenmesi

Sepsiste diyagnoz ve prognoz için diđer önemli genler

- *SDF4* ER Stresini düzenleyen **prognostik faktör**
- *SDF4*'ün düşük ekspresyon seviyeleri, **kötüleşen sonuçlarla** ilişkili aşırı ER stresine katkıda bulunurken
- *FCGR2C* (*Fc fragment of IgG receptor 2C, fagositoz ve immunkompleks*) **SAĞ Kalımda** ilişkilendirilen **tek gen** 'Prognostik belirteci immün gen' olarak tanımlanmıştır.
- **Interleukin-8**'i pediatrik septik şokta güçlü bir **diyagnostik faktör** olarak tanımlamıştır.

Epigenetik nedir?

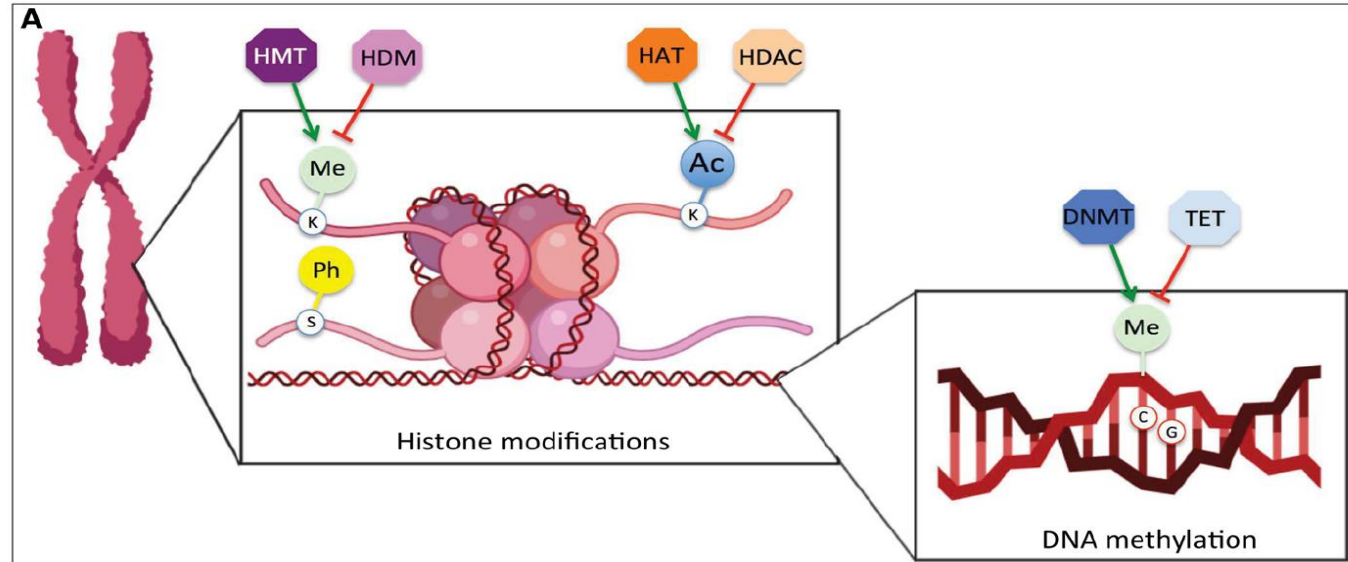
- DNA dizisinde değişiklik olmadan fakat **kalıtsal olan** gen ifadesi değişikliklerdir. **Genetik bilginin nasıl, nerede ve ne zaman kullanılması gerektiğine dair ek talimatlar** sağlar.
- Epigenetik değişiklikler, **translasyon sonrası meydana gelen kimyasal değişikliklerdir**. Histon proteinlerinin, RNA ve DNA'nın seviyesi ve geni düzenleyen nükleotid dizisinde değişiklik olmadan



Epigenetik değişiklikler eksternal stres sonucu oluşur ve gen ifadesini etkiler

Epigenetik

- **DNA metilasyonu** (DNA sitosin nükleotidinde metillenme)
- **Histon modifikasyonları** Histonlar, DNA'nın transkripsiyon faktörlerine erişilebilirliğini belirler; histon işlevi, kuyruklarının **asetilasyon (Ac)**, **metilasyon (Me)** ve **fosforilasyon (Ph)** ile değiştirilebilir.
- Chromatin yapı organizasyonu
- X-kromosom inaktivasyonu (embryonic development)



Host Patojen Etkileşim Epigenetiği

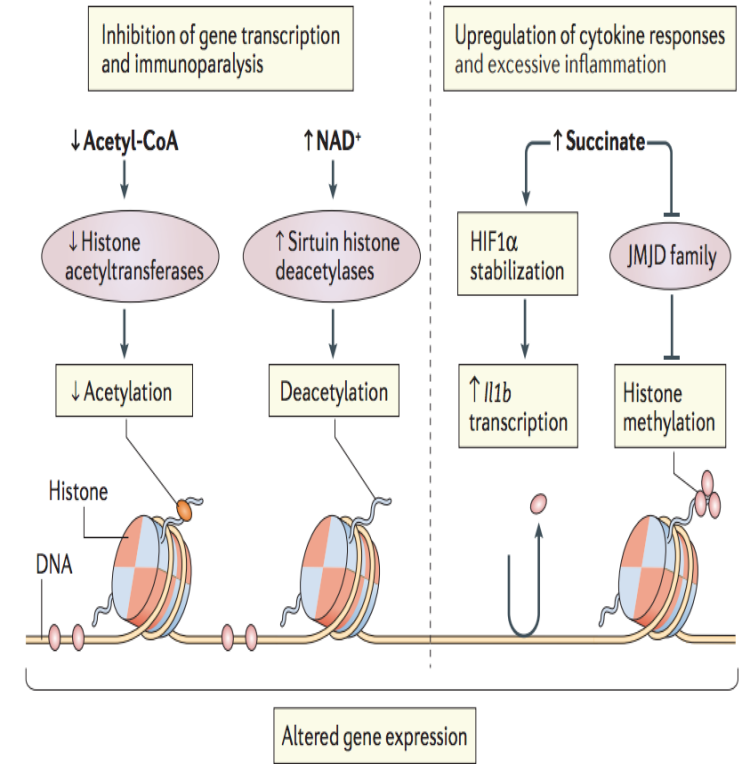
Sepsisin ilk evresi patojenin host organizmaya invazyonudur (istila).

İnsanı enfekte eden **patojenler konaktaki epigenetik mekanizmaları manipüle ederek enfeksiyon yanıtını değiştirir** ve böylece patojenlerin hayatta kalması sağlanmaktadır.

Bu mekanizmalar,

- **kromatini hedefleyen epigenetik modifiye edici enzimlerin üretimi,**
- **epigenetik modifiye edici enzimlerin manipülasyonu,**
- **mikroRNAların üretimi ve böylece bazı proteinlerin ekspresyonunun durdurulmasıdır.**

Bu epigenetik mekanizmaların bazıları, tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonu yoluyla virüslerin karsinojenik potansiyeline katkıda bulunur.



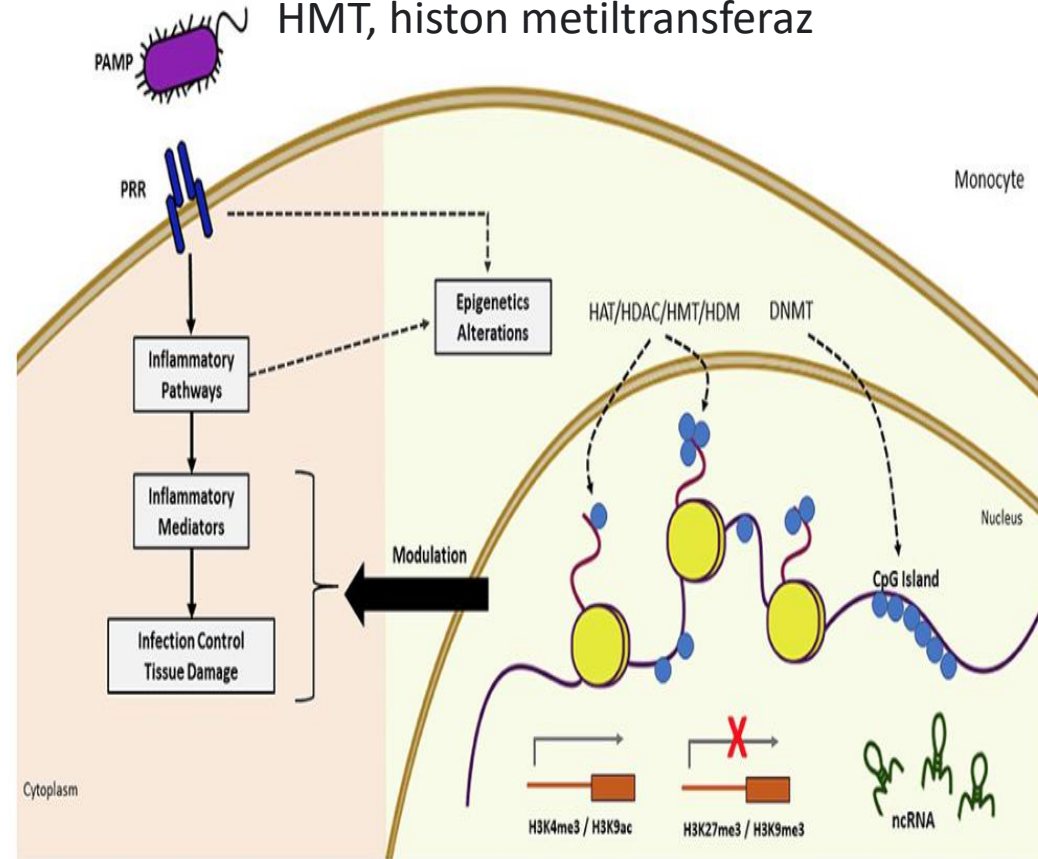
Enfeksiyon sırasında epigenetik modifikasyonlar

PRR ile patojen tanıma, gen aktivasyonunun **artmasına** veya **azalmasına** yol açan epigenetik mekanizmaları uyarır

kromatinde dinamik değişikliklere neden olacak **inflamatuvar mediatörleri aktive** eden hücre içi sinyalleme basamaklarını **tetikler**.

Epigenetik modifikasyonlar, diferansiyel olarak metillenmiş CpG adalarının varlığı, **gen aktivasyonu** (H3K4me, H3K9ac) ve **represyon** (H3K27me3, H3K9me3) üzerinden ve **ncRNA**'ların varlığı **düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar**.

PAMP, patojenle ilişkili moleküler model; **PRR, patojen tanıma reseptörü**; DNMT, DNA metiltransferaz; HAT, histon asetiltransferaz; HDAC, histon deasetilaz; HDM, histon demetilaz; HMT, histon metiltransferaz



Host Patojen Etkileşim Epigenetiği

Listeria monocytogenes, *Clostridium perfringens* ve *Streptococcus pneumoniae* -
> **kolesterole bağlı sitolizin** (epigenetik değişiklikler yapabilen pore oluşturan proteinler) üretimi ile konakta epigenetik değişikliklere neden olmaktadır.

L. monocytogenes tarafından üretilen listeriolysin O (LLO) proteini, **histon 3 serin 10'un (H3S10) fosforilasyonunu** ve **histon 4'ün deasetilasyonu** indükleyerek bakterinin invazyonundan önce konakçı hücrelerin transkripsiyonel yeniden programlanmasıyla sonuçlanmaktadır.

C. perfringens kaynaklı perfringolisin proteini ve *S. pneumoniae* kaynaklı pnömolizin proteini, LLO'ya benzer yapı ve işleve sahiptir ve ayrıca hedef hücrelerde **H3S10 fosforilasyonuna** neden olur.

Escherichia coli insan kolonik epitel hücrelerinde **histon asetiltransferaz p300'ü** degrade ettiği gösterilen **LEE kodlu olmayan efektör C (NleC) proteinini** içerir.

p300, proatuar sitokin IL-8'i epigenetik dahil birçok mekanizma yoluyla düzenler. **IL-8 ifadesini aşağı doğru düzenleyerek ve böylece nötrofil alımını azaltarak**, E.coli hayatta kalmasını destekler.

Host Patojen Etkileşim Epigenetiği

Shigella flexneri, *E.coli* ile yakından ilişkili olan ve ayrıca bakteriyel proteinleri konakçı hücrelere sokmak için bir tip-III enjektör sistemi kullanan başka bir enterik patojendir.

Shigella fosfotreonin liyaz OspF (OspF) proteininin, konakçı hücre çekirdeğine göç ederek mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK'ler) inhibe ettiği gösterilmiştir.

MAPK aktivitesinin yokluğunda, proatuar transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B (NF-κB) tarafından düzenlenen bir dizi promotörde **H3S10 fosforilasyonu azalmıştır**.

Dolayısıyla, OspF'nin epigenetik aktivitesi, muhtemelen *S. flexneri* tarafından bağışıklık sisteminden kaçmayı teşvik etmektedir.

Host Patojen Etkileşim Epigenetiği

Birçok **virüsün** konakçıları üzerinde epigenetik etkiler gösterdiği bilinmektedir; ancak sepsis ile ilişkili virüsler için sınırlı veri mevcuttur.

H5N1 influenza veya **Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV)** ile enfeksiyon, normalde hücrenin antiviral savunma sisteminin bir parçası olan interferonla uyarılan genlerin aşağı regülasyonuna neden olmaktadır. Aşağı regüle edilmiş genlerin promotörleri, **azalmış H3K4 metilasyonu (aktif edici bir işaret)** ve **artan H3K27 metilasyonu (baskılayıcı bir işaret)** göstermektedir.

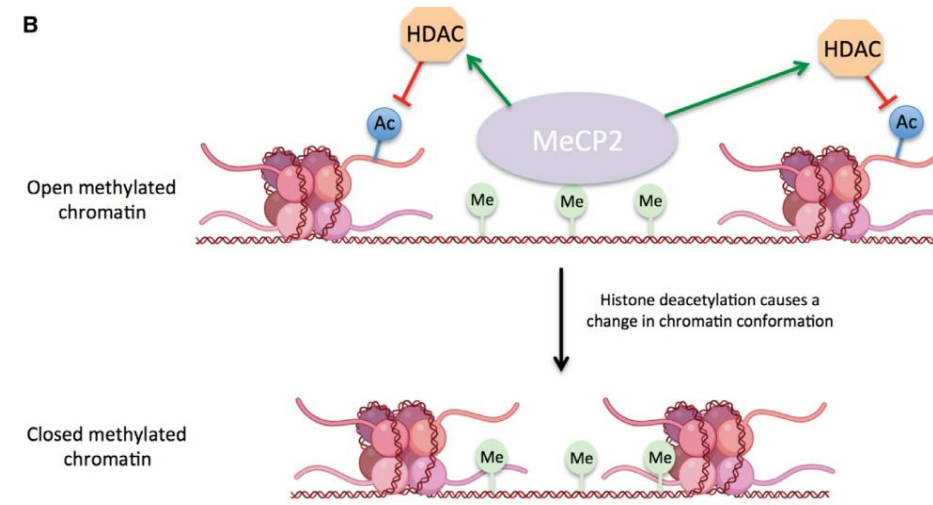
İnfluenza H5N1 enfeksiyonu durumunda, etki, bir histon H3 mimiği olan **yapısal olmayan protein 1**'e bağlıdır. İnfluenza ve MERS-CoV enfeksiyonu ayrıca antijen sunan genlerin aşağı regülasyonuna neden olmaktadır. Bu etki, **gen promotörlerinin artan DNA metilasyonu** ile ilişkilendirildiğinden dolayı, virüslerin konakçı hücre transkripsiyonuna müdahale etmek için epigenetik stratejiler kullandığına işaret etmektedir.

Epigenetik ve Erken inflamatuvar Yanıt

İnsan çalışmaları, **maruziyetten 2 saat sonra** 3.700'den fazla genin ekspresyonundaki değişiklikleri ortaya koymaktadır.

Epigenetik düzeyde, buna birkaç yüz genomik bölgede DNA **metilasyonundaki** değişiklikler eşlik eder.

Histon işaretlerindeki değişiklikler olarak, özellikle **sitokin** yanıtlarında ve **interferon sinyalinde** görev alan **genlerde H3K27 asetilasyonu** ve **H3K4 metilasyonu** (her ikisi de aktive edicidir) tanımlanmıştır.



Epigenetik ve Erken inflamatuvar Yanıt

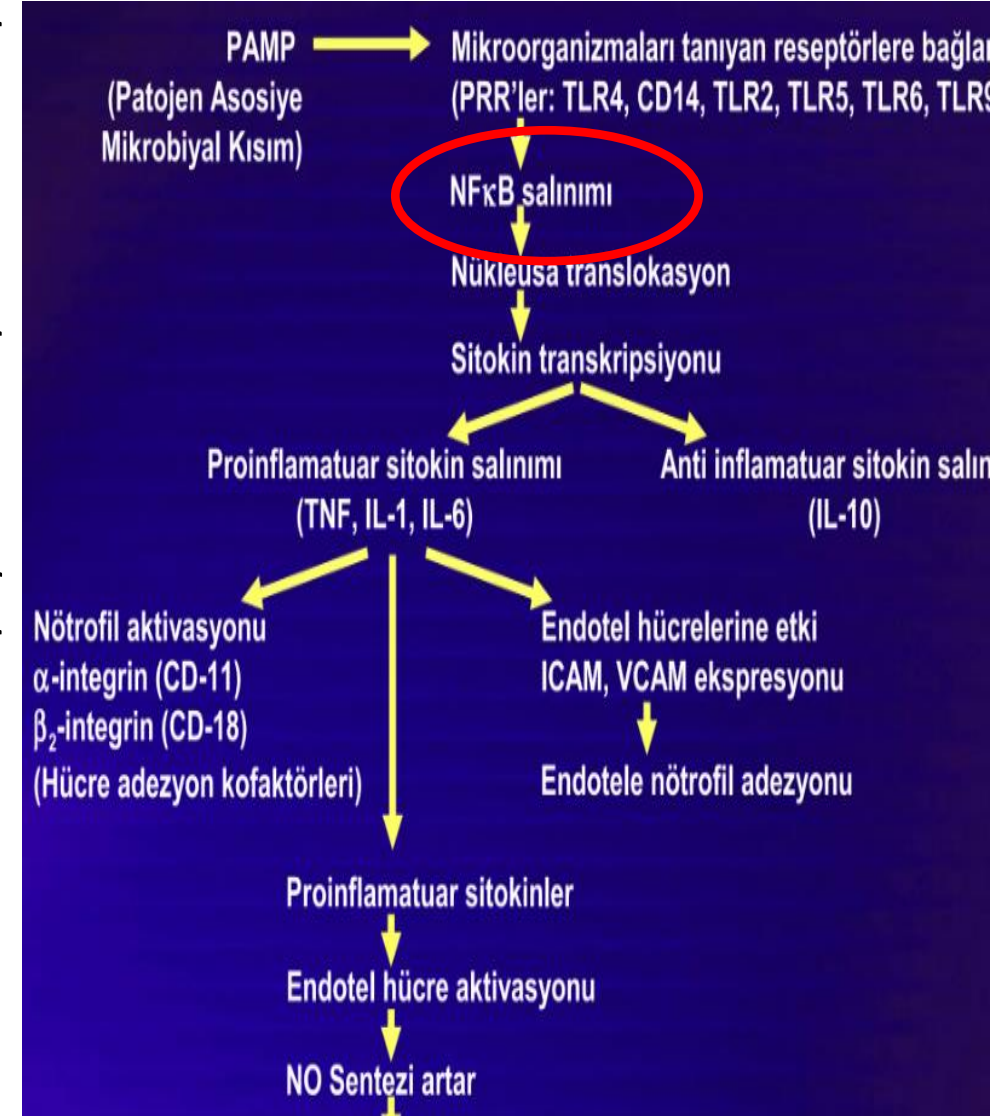
Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla sinyal iletimi, hem pro- hem de anti-atuar yollar dahil olmak üzere yüzlerce genin ekspresyonunu indükler.

Buradaki kritik adım, çoklu sitokinlerin ve TNF, IL-1 β ve IL-8 dahil inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu destekleyen bir transkripsiyon faktörü olan **NF- κ B'nin aktivasyonudur**.

NF- κ B **sitoplazmadan nükleusa** gider TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar **sitokinlerin transkripsiyonu**

IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu

aktive **fagositlerin antimikrobiyal etkilerinde rolü olan proteinlerin** üretimi uyarılır



Epigenetik ve Sepsis ile İlişkili İmmün Baskılama

Sepsisle immün baskılanmanın ayırt edici özelliklerinden biri, olan "endotoksin toleransı"dır

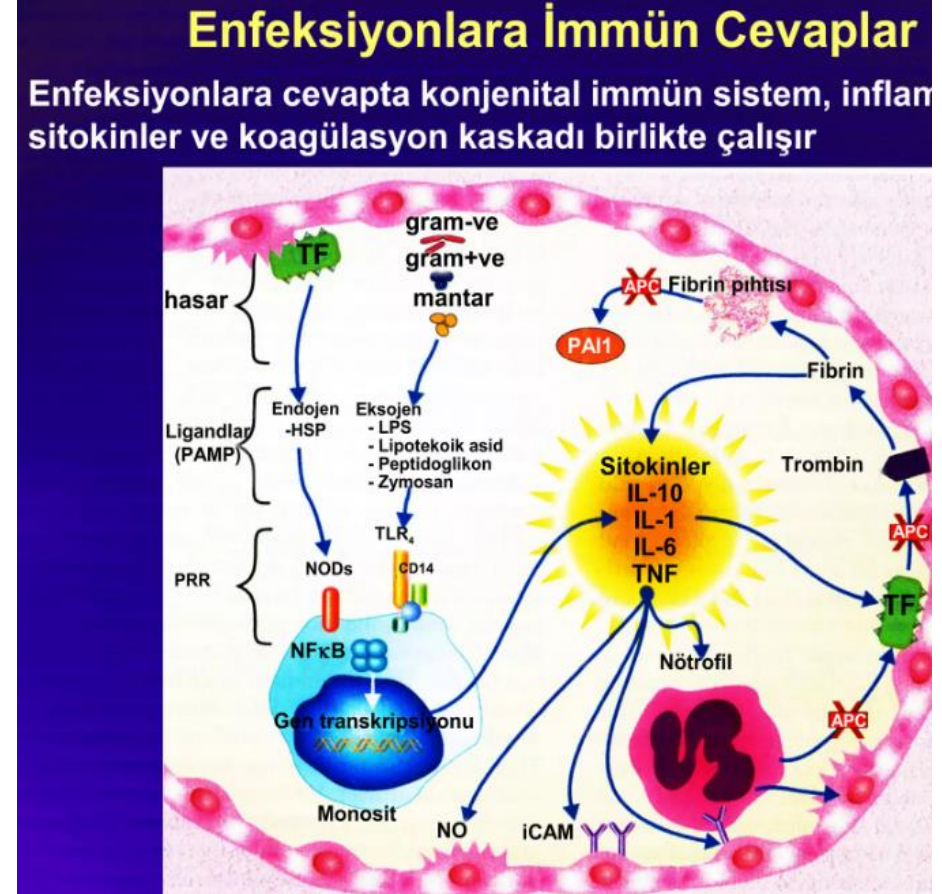
Monositlerinde, TNF promotörü metile ve transkripsiyonel inaktiftir.

Endotoksine ilk maruz kalmanın ardından, TNF promotörü hızla demetile edilir,

NF-κB bağlanma bölgesinin açığa çıkma

Hücreler ET ilerledikçe, TNF promotörü histon metiltransferaz tarafından bağlanır, dimetile edilir

TNF promotörü "yeniden metilasyon" TNF promotörü artık endotoksin tarafından stimülasyona duyarlı değildir



Endotoksin toleransı sırasında aşağı regüle edilen sitokin ve IL-1β, promotöründe eş zamanlı dimetilasyonunu olur

Epigenetik ve Sepsis ile İlişkili İmmün Baskılama

Endotoksin tolerans durumu, **açlığı taklit eden yüksek enerjili glikolizden düşük enerjili lipolize geçiş** ile karakterize edilir.

Epigenetik de bu geçişin düzenlenmesinde rol oynayabilir. Metabolizma sensörü **sirtuin1 (SIRT1)**, ko-enzim nikotin adenin dinükleotide (NAD⁺) bağımlılığı nedeniyle hücrenin metabolik durumunu algılayan bir **histon deasetilazdır**.

NAD⁺ yetersiz olduğunda SIRT1, TNF ve IL-1 β gibi anahtar inflamatuvar genlerde **heterokromatin oluşumunu teşvik eder**. Aynı zamanda birden fazla mekanizma yoluyla **NF- κ B'yi devre dışı bırakır**.

Bu nedenle **SIRT1, sepsisin immün baskılayıcı fazının merkezi düzenleyicisi** olabilir.

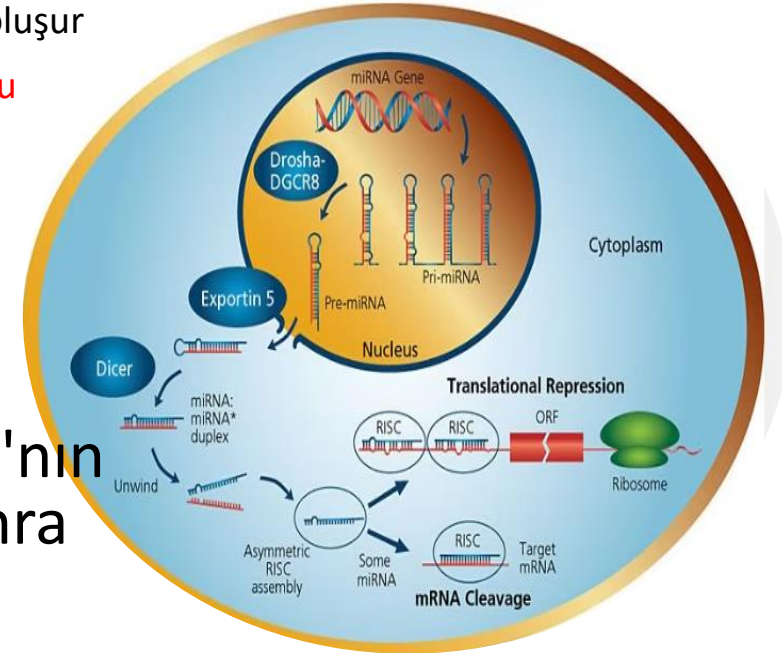
Epigenetik ve Sepsis ile İlişkili İmmün Baskılama

Non-codingRNAlar /miRNA'lar endotoksin toleransında da rol oynayabilmekte

- Non-Coding RNAs (Kodlama Yapmayan RNA'lar)
- Protein olarak kodlanmayan bu RNA'ları
- DİCER ve RNAazIII vb enzimlerle büyük öncüllerden kesim sonucu oluşur
- **Pek çok genin transkripsiyon sonrası regülasyonundan sorumludur**

Endotoksine toleranslı monositlerden elde edilen birkaç miRNA, TNF'ye karşı

miR-221, miR-579, miR125b ve miR146a'nın ifadesi, endotoksine maruz kaldıktan sonra TLR4 sinyali ile indüklenmiştir.



Epigenetik ve Akut Akciğer Hasarı

Akut akciğer hasarı (AAH), sepsisin sık görülen bir komplikasyonu ve araştırmalar **DNA metilasyonu ve Histon asetilasyon** rol oynadığını düşündürmektedir.

Fare sepsis modelinde, histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi) **trichostatin A veya sodyum bütirat** ile ön tedavi, sepsis sırasında akciğer **hasarını ve hayatta kalmayı iyileştirmiş** dolaşımdaki **IL-6 seviyelerini düşürmüştür.**

HDACi'nin AAH'yi tersine çevirmede doğrudan etkili mi yoksa sepsise karşı **inflamatuvar yanıtı hafifletmede daha genel bir etkimi açık değildir.**

Sepsis Biyobelirteçleri Olan Epigenetik İşaretler

Prokalsitonin (kalsitonin ile ilişkili polipeptit α [CALCA]) gen promotörünün DNA metilasyonunun, prematüre bebeklerde bakteriyel sepsis ile korele olduğunu bulmuştur.

CALCA promotörünün metilasyon durumu, sepsisin Gram-pozitif veya Gram-negatif bir patojenden kaynaklanıp kaynaklanmadığına bağlıdır, bu da enfeksiyon tipine bağlı olarak epigenetik seviyede prokalsitoninin farklı şekilde düzenlenmesini düşündürmektedir.

Sepsis Biyobelirteçi Olabilecek an Epigenetik belirteçler

- Kritik hastalarda, **miR-133a**'nın plazma düzeylerinin sepsis hastalarında enfeksiyöz olmayan enflamasyonu olanlara göre daha **yüksek** olduğu
- **miR-146a ve miR-223**'ün sepsiste enfeksiyöz olmayan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna göre **azaldığı ve sağ kalımla ilişkili** gösterilmiştir.

Sepsiste epigenetik modifikasyonları hedefli tedavi potansiyeli

- Adaptif bağışıklığın indüksiyonu ve β -glukan tarafından immünparalizin tersine çevrilmesi,
- Epigenetik enzimlerin doğrudan farmakolojik manipülasyonu,

Ör Kemoterapi ajanı olan **Desitabin** ve **DNA metiltransferaz inhibitörü (DNMTi)**'ne maruz kalan fare modelinde

azalmış makrofaj göçü, adezyonu ve özellikle **inflamatuar genlerin** (TNF , IL-6 , IL-1 β) ifadelerinde **azalma** gösterildi.

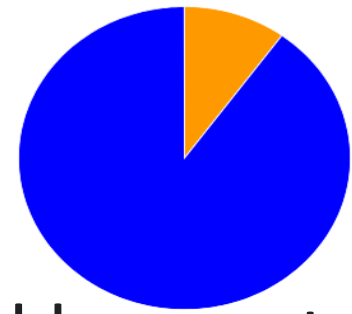
Sepsiste diyagnoz ve prognoz için önemli epigenetic modifikasyonlar

- Histon işaretlerindeki değişiklikler olarak, özellikle sitokin yanıtlarında ve interferon sinyalinde görev alan genlerde **H3K27 asetilasyonu ve H3K4 metilasyonu** (her ikisi de aktive edicidir) tanımlanmıştır.

Tedavide epigenetik yaklaşımlar

- **DNA metiltransferaz inhibitörü (DNMTi)** 5-Aza 2-deoksisitidin (5-AZA-CdR) ile kombinasyon halinde TSA (HDACi) tedavisi sepsis fare modelinde inflamasyonu azaltmıştır.
- **Valproik asit (VPA) ve sodyum bütirat (SB)** ayrıca **HDACi** olarak işlev görmekte ve deneysel sepsis modellerinde, inflamatuvar genlerin ifade ve organik hasarın azalmasıyla etkinlik göstermiştir - ancak, toksisite klinik deneylerde kullanımını engelleyebilir.
- **Procainamide** kullanımının **DNA-metiltransferaz 1 (DNMT1)** geni upregülasyonunu inhibe ederek sıçan sepsis modelinde **nötrofil infiltrasyonunu azalttığı** gösterilmiştir.
- **Decitabine (DNMTi)** ise fare sepsis modelinde **NF-kB aktivasyonunu azaltarak** inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini düşürüp sepsis ilerlemesini baskıladığı gösterilmiştir.

Önemli Çıkarımlar



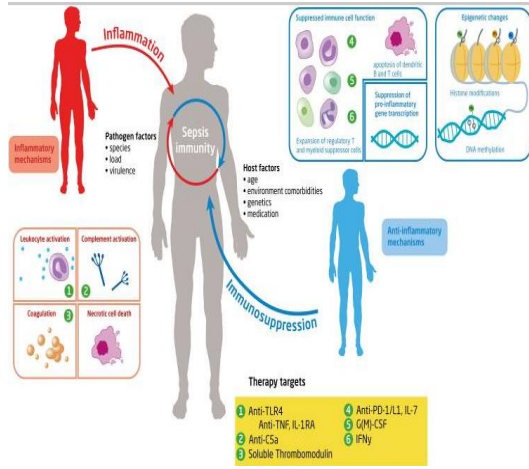
- Sepsis ve enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtın yaklaşık **%10 Genetik bileşene sahip**
- **Genetik küçük etkiye** sahipmiş gibi görünmesine karşın kümülatif olarak, **poligenik risk skorları dikkate alındığında belirleyici**
- **Epigenetik** değişiklikler verilen **yanıtın** oluşumunda **önemli belirleyici faktörlerdir**
- Tedavi planlamasında **epigenetik ajanlar** klasik yaklaşımı **tamamlayıcı** olarak **düşünülebilir**

Teşekkür Ederim



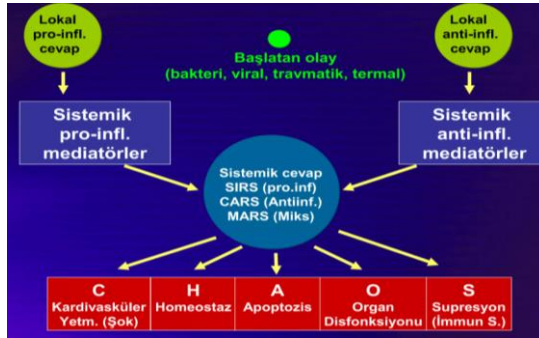
Sorular 😊

Genetik faktörler



Sepsis durumundaki gen değişiklikler **upregüle edilen inflamatuvar** ve metabolik tepkilerin yanı sıra **downregüle/baskılanmış** yanıtta **rol oynayan genler**

Proinflamatuvar yanıt, diğerlerinin yanı sıra, proinflamatuvar **mediatörlerin** salınması, kompleman ve **pıhtılaşma sistemlerinin aktivasyonu ve nekrotik hücre ölümü** ile **alarminlerin** salınması ile karakterize edilir



Anti-inflamatuvar yanıt, efektör hücre apoptozu, T hücreleri tükenmesi, azalmış monosit **HLA-DR ekspresyonu**, baskılayıcı hücrelerin artan ekspresyonu

- **proinflamatuvar gen transkripsiyonunun inhibisyonu nedeniyle bozulmuş immün hücre fonksiyonu**